

## **Związek neuropatii cukrzycowej z występowaniem depresji wśród chorych na cukrzycę**

### **Relationship between diabetic neuropathy and occurrence of depression among diabetic patients**

Piotr Dziemidok<sup>1</sup>, Mariusz Dąbrowski<sup>2</sup>, Marta Makara-Studzińska<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Oddział Diabetologii Instytutu Medycyny Wsi w Lublinie  
Ordynator: dr n. med. P. Dziemidok

<sup>2</sup>Instytut Pielęgniarstwa i Nauk o Zdrowiu, Wydział Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego  
Kierownik: Prof. dr hab. n. med. P. Januszewicz

<sup>3</sup>Zakład Psychologii Stosowanej UM w Lublinie  
Kierownik: prof. dr hab. n. o zdr. M. Makara-Studzińska

#### **Streszczenie**

Cukrzyca sama w sobie, poprzez swój charakter, może nasilać objawy depresji. Jednym z jej powikłań jest neuropatia cukrzycowa (NC). W literaturze opisywany jest związek pomiędzy występowaniem NC i depresją. Podkreśla się związek pomiędzy zaburzeniem stabilności postawy oraz chodu i/lub koniecznością redukcji codziennej aktywności fizycznej a nasileniem objawów depresji. Jako niejednoznaczny uznaje się związek pomiędzy depresją a występowaniem owrzodzenia neuropatycznego. Związek ten został potwierdzony w przypadku tylko pierwszego owrzodzenia, z reguły nie jest znajduwany w przypadku kolejnego owrzodzenia. Dodatkowym utrudnieniem w analizie jest polietiologiczny charakter schorzenia, fakt uszkodzenia różnej grubości włókien nerwowych, różnorodność aparatu diagnostycznego służącego do wykrywania neuropatii cukrzycowej oraz różnice w rozpowszechnieniu NC w badanych populacjach (od 26% do 50%) związane z metodami diagnostycznymi, ale także (choć nie tylko) z modyfikacją odczuwanych bodźców pod wpływem depresji. Jednym z efektów kłopotów w opisywaniu związków i diagnozie są opisywane w literaturze problemy z selekcją pacjentów wymagających leczenia NC.

#### **Summary**

Diabetes itself, by its nature, can aggravate the symptoms of depression. One of its main complications is peripheral diabetic neuropathy (PDN). Based on the literature the presence of

the relationship between the PDN and depression is confirmed. The symptoms connected with instability while walking and reduction of everyday activities were the strongest predictors of the intensification of depression symptoms. The relationship between the neuropathic ulcers and depression is considered as ambiguous. Additional problems in diagnosis and evaluation is the polyetiologic character of the disease, damage to the nerve fibers of different thickness, variety of methods of the diagnosis and differences in the prevalence of diabetic neuropathy (26%–50%). The presence of the described differences may be connected with diagnostic methods and the fact of the modification of perceived symptoms such as pain by the depression itself. One of the results of difficulties in describing the relationships and diagnosis are problems, described in the literature, with the selection of patients requiring treatment of PDN.

**Słowa kluczowe:** depresja, lęk, neuropatia cukrzycowa

**Key words:** depression, anxiety, diabetic neuropathy

## Wstęp

W Polsce, tak jak w innych krajach, przeciętny okres życia ulega wydłużeniu. Według badania NATPOL 2011 średnia długość życia w Polsce w ciągu ostatnich 2 dekad wzrosła o 4 lata. Źródłem tego sukcesu są coraz lepiej uświadamiane problemy związane ze wzrostem częstości schorzeń cywilizacyjnych – jednym z nich jest cukrzyca typu 2. Wzrost ilości przypadków tego typu cukrzycy przekłada się na wzrost ilości pacjentów z obecnymi powikłaniami cukrzycy – jest to jeden z głównych problemów zdrowia publicznego.

Duża część zwiększonych nakładów jest związana z koniecznością leczenia powikłań cukrzycy, spośród których neuropatia cukrzycowa (NC) jest jednym z najczęstszych i najkosztowniejszych powikłań [1].

Neuropatia cukrzycowa jest rozpoznawana przy obecności objawów dysfunkcji obwodowego systemu nerwowego, po wykluczeniu innych przyczyn tego uszkodzenia, np. nadużywania alkoholu, niedoboru witaminy B<sub>12</sub> związanego z przewlekłym przyjmowaniem metforminy, chorób demielinizacyjnych czy mocznicy [1, 2]. Kontrola metaboliczna cukrzycy, hiperlipidemia, nadciśnienie tętnicze, czas trwania cukrzycy, wzrost pacjenta są ściśle związane z występowaniem NC, zaś palenie papierosów, konsumpcja alkoholu są związane w sposób mniej istotny [1].

Podstawą patofizjologiczną dysfunkcji neuronów i zaburzeń ich przewodnictwa wydaje się w początkowym etapie właśnie przewlekła hiperglikemia [3]. Jej następstwem jest aktywacja 4 mechanizmów prowadzących między innymi do:

1. zwiększonej kumulacji sorbitolu i fruktozy prowadzącej do zwiększenia ciśnienia osmotycznego wewnątrz neuronu oraz wystąpienia pseudohipoksji i zmniejszonej produkcji tlenu azotu (aktywacja szlaku polioliowego) [3, 4],
2. aktywacji kinazy białkowej C czy raczej grupy 12 kinaz, które poprzez aktywację szlaku PKC i skurcz naczyń doprowadzają do niedokrwienia komórek [5, 6],
3. aktywacji szlaku heksozaminy prowadzącego do patologicznej ekspresji genów kodujących PAI-1 (plasminogen activator inhibitor type 1), TGF 1 (transforming growth factor type 1) i TGF- $\beta$  (transforming growth factor type beta) [5–7],

4. aktywacji mechanizmów prowadzących do powstania końcowych produktów glikacji białek (advanced glycation end products – AGE) i wytworzenia nieodwracalnych połączeń w mechanizmie reakcji Amadoriego [7, 8]. W konsekwencji dochodzi do nasilenia stresu oksydacyjnego (patologia szlaku polioloowego zmniejsza ilość substancji o działaniu antyoksydacyjnym), rośnie ilość toksycznych reaktywnych pochodnych tlenu (ROS), zachodzi enolizacja glukozy [6, 7].

Chociaż hiperglikemia jest czynnikiem wyzwalającym nieprawidłową funkcję neuronów, jej znaczenie i wpływ na objawy kliniczne w przypadku cukrzycy z długim okresem trwania i długoterminowym okresem niewyrównania metabolicznego wydaje się zmniejszać, a nawet zanikać [9].

Częstość występowania NC jest oceniana na 30%–50% wśród chorych na cukrzycę [10, 11]. W praktyce codziennej można stwierdzić, że dominująca większość chorych z typem 2 cukrzycy o długotrwałym przebiegu ma zaburzenia czucia mogące odpowiadać kryteriom diagnostycznym NC. Wielokrotnie opisywano występowanie objawów NC już w chwili rozpoznania cukrzycy [12]. Chorzy z neuropatią cukrzycową są pacjentami obciążonymi wysokim ryzykiem amputacji kończyny dolnej [5]. Na podstawie analiz przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii ustalono, że 1/3 chorych na cukrzycę uskarżała się na objawy neuropatii bólowej [13].

#### Związki pomiędzy cukrzycą a depresją

Cukrzyca sama w sobie jest przyczyną pogorszenia jakości życia pacjenta. Ludzie z tą chorobą są zmuszeni do borykania się w codziennym życiu z wieloma wyzwaniami, w różny sposób muszą też zmienić swój styl życia. Począwszy od zmiany stylu życia, konieczności zwrócenia uwagi na ilość, kaloryczność pokarmów, zawartość węglowodanów w pokarmach, muszą mieć na uwadze wpływ wysiłku fizycznego na poziom cukru, przyjmować leki doustne i/lub insulinę. Muszą pamiętać, a przynajmniej część z nich, o samokontroli glikemii, co jest związane z przzerwaniem powłok skóry samemu sobie i ukłuciem się w palec. Pomimo tych wszystkich starań u wielu z nich wystąpią powikłania odległe. Może to doprowadzać do wystąpienia objawów depresyjnych, które często pozostają nierozpoznane [14]. Rozpowszechnienie depresji wśród chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2 jest znamienne wyższe niż w populacji osób niechorujących na nią [15–17, 18]. Ten związek – pomiędzy depresją a cukrzycą – wydaje się mieć charakter dwukierunkowy; depresja nie tylko jest związana z wystąpieniem cukrzycy i jej powikłań, ale także ludzie z depresją są bardziej podatni na wystąpienie cukrzycy w porównaniu z populacją bez depresji [18, 19]. Współistniejąca depresja może zmniejszać zdolność pacjenta do zastosowania zaleceń dietetycznych, przyjmowania leków, stosowania zaleconego stylu życia i wysiłku fizycznego [20, 21].

Zaburzenia psychiczne, głównie lękowo-depresyjne, często towarzyszą chorobom somatycznym, zwłaszcza o przewlekłym przebiegu. Badacze z Harvardzkiej Szkoły Zdrowia Publicznego w Bostonie po podsumowaniu swych dziesięcioletnich obserwacji prowadzonych na dużej populacji (ponad 65 tysięcy kobiet w wieku 50–57 lat) dowodzą, że depresja może być zarówno konsekwencją, jak i przyczyną cukrzycy typu 2. Analiza statystyczna wykazała, że bardziej zagrożone rozwojem cukrzycy typu 2

były kobiety cierpiące na depresję – o 17%, a w przypadku kobiet przyjmujących leki przeciwdepresyjne – o 25%. Fakt rozpoznania cukrzycy zwiększał ryzyko depresji o 29%, w przypadku leczenia insuliną o 53%. Korelacje te pozostawały znamienne statystycznie niezależnie od istnienia innych schorzeń związanych z cukrzycą [19]. Wpływ leczenia, szczególnie fakt podawania insuliny, został potwierdzony w ocenie populacji norweskiej przez Berge zarówno w przypadku monoterapii insuliną, jak i terapii mieszanej (insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe) [22].

W badaniu serbskim stres związany z cukrzycą i neuropatia cukrzycowa były predyktorami wystąpienia depresji u pacjentów z typem 2 cukrzycy. Nasilenie objawów depresji wykazywało dodatni związek z poziomem HbA1c [23]. Wśród pacjentów australijskich szczególnie zwracała uwagę obniżona jakość życia (QOL) u pacjentów z cukrzycą i depresją w porównaniu z pacjentami z cukrzycą bez depresji. Jakość ta była z kolei obniżona u tych ostatnich w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy [24]. W metaanalizie de Groot z 2001 roku dotyczącej prac opublikowanych pomiędzy 1975 a 1999 rokiem zaobserwowano silny związek pomiędzy występowaniem depresji a liczbą powikłań odległych cukrzycy, wśród których była wymieniona neuropatia cukrzycowa [25]. W grupie osób chorych na cukrzycę często występują pacjenci dotknięci NC o różnym stopniu jej zaawansowania, wpływającą na ich jakość życia. Pacjenci ci ze względu na związki pomiędzy NC a objawami depresji powinni być poddani szczególnie troskliwemu nadzorowi klinicznemu.

Jak było powiedziane wcześniej, na depresję są bardziej podatni cukrzyacy w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy [18, 19]. W 8-letnim badaniu obserwacyjnym (follow up) wykonanym w Japonii na 2 764 pacjentach z odnotowanymi objawami depresji, od umiarkowanych do ciężkich, mieli oni 2-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia cukrzycy w porównaniu z pacjentami bez depresji [26]. Wyniki badania obserwacyjnego (follow up) dotyczącego pacjentów z NHANES wykazały znamienne statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia cukrzycy pomiędzy pacjentami zgłaszającymi objawy depresji. Jednakże podwyższone ryzyko wystąpienia cukrzycy było obserwowane tylko u pacjentów z niższym (poniżej średniego) poziomem wykształcenia; nie było ono wykazane wśród pacjentów z wykształceniem wyższym [27]. Pomiędzy czynnikami związanymi z wystąpieniem cukrzycy u pacjentów z depresją należy podkreślić wpływ stosowania antydepresantów. W badaniu prospektywnym Black Women's Health Study podczas 12-letniego okresu obserwacji (follow up) odnotowano związek pomiędzy nasileniem depresji a ryzykiem wystąpienia cukrzycy. Jednakże użycie leków przeciwdepresyjnych było także związane ze znamienne statystycznie zwiększonym o 28% ryzykiem wystąpienia cukrzycy [28]. W metaanalizie opublikowanej w 2013 roku Bhattacharjee i wsp. wykazali 50% wzrost ryzyka wystąpienia cukrzycy wśród pacjentów leczonych tymi lekami [29]. W innej pracy przeglądowej oceniającej wpływ różnych grup leków przeciwdepresyjnych na wystąpienie cukrzycy Yoon i wsp. odnotowali znamienne statystycznie podwyższone ryzyko cukrzycy (49%). W analizie podgrup znamienne statystycznie częstsze ryzyko wystąpienia cukrzycy było obserwowane u pacjentów przyjmujących leki z grupy inhibitorów poboru serotoniny (selective serotonin reuptake inhibitors – SSRI) RR 1,35 (95% CI 1,15–1,58) i trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych (tricyclic antidepressants – TCAs) RR 1,57 (1,26–1,96) [30].

### Związki pomiędzy obwodową neuropatią cukrzycową (DPN) a depresją

W wynikach badań populacji 4 385 pacjentów chorych na cukrzycę typu 1 i 2 Katon i wsp. wskazują na związki pomiędzy depresją a różnymi zmiennymi. Jedną z nich jest ilość powikłań odległych ( $\geq 3$ ), wśród których obecna jest neuropatia cukrzycowa, a także podwyższony BMI, metoda leczenia – insulinoterapia, wiek – młody oraz szereg innych czynników [31].

Większość prac opublikowanych po 2000 r. potwierdza istnienie związku pomiędzy neuropatią cukrzycową a depresją. Pomimo wypracowanych metod oceny NC [9, 32] ze względu na subiektywizm objawów ocena związku pomiędzy depresją a neuropatią cukrzycową nie jest ani łatwa ani oczywista. Jednym z powodów są różne metody diagnostyczne oceny NC związane z brakiem jednej idealnej. Innym powodem jest polietiologiczny charakter schorzenia – dochodzi do uszkodzenia zarówno dużych, jak i małych włókien nerwowych; ich uszkodzenie może powodować różną kliniczną manifestację. Dodatkowo typowy wywiad lekarski nakierowany na objawy zgłaszane przez pacjenta może być mylący, ponieważ obecność NC może być związana z bólem (postać bólowa), ale może też przyjmować postać z zaburzeniami czucia [32] bądź z redukcją objawów klinicznych do braku czucia w ogóle.

Loretta Vileikyte w swoich badaniach wykazała związki pomiędzy nasileniem depresji a brakiem stabilności i przewidywalności przebiegu schorzenia i występujących dolegliwości, brakiem pewnego leczenia i zredukowaniem codziennej aktywności. Nie odnotowała natomiast związku pomiędzy nasileniem depresji a owrzodzeniem neuropatycznym [33]. W swojej pracy z 2014 roku Vileikyte i Gonzales zwracają uwagę na fakt, że neuropatia cukrzycowa jest czynnikiem ryzyka wystąpienia depresji, podkreślając wagę zaburzeń chodu bardziej niż wystąpienie bólu jako czynnik wpływający na ciężkość depresji [34]. Sam problem rozpowszechnienia neuropatii wśród pacjentów chorych na cukrzycę nie jest jednoznaczny. Veglio i Sivieri ocenili częstość występowania NC na 28,5% [35]. W badaniu Rochester stwierdzono cechy neuropatii cukrzycowej u 54% chorych na cukrzycę typu 1 i u 45% pacjentów z cukrzycą typu 2 [10]. Około połowa wszystkich ludzi, którzy chorują na cukrzycę, cierpi na NC [36]. Według Daviesa i wsp. bólowa postać neuropatii cukrzycowej występuje u 26,4% chorych na cukrzycę typu 2 [37], natomiast Tamer i wsp. stwierdzili u 48,2% chorych na cukrzycę typu 2 występowanie objawów podmiotowych neuropatii cukrzycowej [38]. Dodatkowo problemem diagnostycznym może być fakt, że uczucie bólu szczególnie u osób starszych jest nasilane w przypadku współistniejącej depresji [39]. Czas trwania cukrzycy i obecność neuropatii cukrzycowej prowadziło do zaburzeń jakości snu u 156 starszych osób z cukrzycą, a te zaburzenia były pozytywnie skorelowane z występowaniem depresji u tych osób [40].

Związki pomiędzy neuropatią cukrzycową a nasileniem objawów depresji i zaburzeniami snu potwierdza badanie ankietowe wykonane wśród 255 pacjentów [41].

U osób z cukrzycą depresja zwiększa ryzyko śmiertelności ( $H = 1,46$ ) oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej ( $H = 1,39$ ) [42].

Rozpowszechnienie depresji o różnym nasileniu objawów (major and minor depression) wśród 253 pacjentów z pierwszym owrzodzeniem stopy występowało

odpowiednio u 24,1% i 8,1%. W tej obserwowanej przez 18 miesięcy grupie zmarło 40 pacjentów. Depresja była związana z ryzykiem zgonu w przypadku lekkich epizodów depresji (HR = 3,23) oraz w przypadku ciężkich epizodów (HR = 2,73) [43].

Nie potwierdzono związku pomiędzy występowaniem depresji a powstawaniem nowych owrzodzeń u pacjentów z występowaniem owrzodzenia już w wywiadzie [44].

W badaniu Vileikyte u 338 pacjentów z obwodową dystalną polineuropatią cukrzycową była ona silnym czynnikiem ryzyka wystąpienia objawów depresji w 18-miesięcznej obserwacji. Nasilenie neuropatii było mierzone za pomocą NDS (neuropathy disability score), a objawy związane z niestabilnością chodu oraz redukcja codziennych aktywności życiowych były najsilniejszymi predyktorami wzrostu nasilenia objawów depresyjnych mierzonych za pomocą skali HADS-D (Hospital Anxiety and Depression): wyjściowe  $4,93 \pm 3,79$ , po 18 miesiącach  $5,31 \pm 4,01$ ,  $p < 0,05$  [45].

W swojej pracy Gonzalez wraz z zespołem nie potwierdzili związku pomiędzy nasileniem depresji a wystąpieniem kolejnego owrzodzenia u 333 pacjentów z zespołem stopy cukrzycowej przy istnieniu neuropatii cukrzycowej, po wykluczeniu obwodowej angiopatii: HR = 0,88 (0,61–1,27). Taki związek istniał natomiast w przypadku wystąpienia pierwszego owrzodzenia u pacjentów z neuropatią cukrzycową: HR = 1,68 (1,20–2,35),  $p < 0,01$ . Ten związek znaleziono także w retinopatii cukrzycowej: HR = 4,43 (1,89–10,14),  $p < 0,01$  i zaburzeniach czucia wibracji (vibration perception threshold – VPT): HR = 1,07 (1,02–1,13),  $p < 0,01$  [46].

W tym samym roku opublikowano prospektywne 24-tygodniowe badanie na grupie pacjentów z owrzodzeniami neuropatycznymi i niedokrwienno-neuropatycznymi, poszukując związku pomiędzy gojeniem się owrzodzeń a przeżywanym poziomem stresu. Predyktorem gojenia nie był poziom lęku (OR = 0,810 (0,704–0,930),  $p = 0,003$ ) ani depresji (OR = 0,809 (0,704–0,929),  $p = 0,003$ ), lecz sposób radzenia sobie ze stresem [47].

Związki pomiędzy występowaniem depresji i jej nasileniem a różnymi aspektami neuropatii cukrzycowej nie są jednoznaczne. Część jest niewątpliwie związana z samym faktem występowania choroby przewlekłej, jaką jest cukrzyca. Dodatkowo powikłania odległe, takie jak NC, mogą redukować jakość życia pacjenta oraz jego zadowolenie ze swojego stanu zdrowia.

W polskich badaniach pilotażowych dotyczących między innymi poczucia jakości życia u 42 pacjentów z cukrzycą typu 2 zanotowano istotne statystycznie różnice w zakresie ogólnego poczucia jakości życia oraz zadowolenia ze zdrowia i sfery fizycznej w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy [48]. W badaniu wykorzystano Kwestionariusz Jakości Życia – wersja skrócona (WHOQoL-Brief).

Kolejnym ważnym aspektem jest fakt, że depresja ma wpływ na sposób leczenia rozumiany jako prawidłowe prozdrowotne zachowania pacjenta [49]. Natomiast samo leczenie neuropatii cukrzycowej w zależności od rodzaju neuropatii, zajęcia włókien grubych czy cienkich, może być różnie skuteczne. Istnieje wiele środków farmaceutycznych z różnych kategorii leków dostępnych w leczeniu objawowym bolesnej neuropatii cukrzycowej, jednak wybór jest często trudny ze względu na brak spójnych wytycznych. W rezultacie wielu pacjentów pozostaje nieleczonych lub niedoleczonych [50].

Wszystkie te względy powodują, że związki pomiędzy nasileniem neuropatii a występowaniem depresji są trudne do oceny, mają charakter polietiologiczny i nie są zwykłym sumowaniem się problemów [49].

### Piśmiennictwo

1. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R. i wsp. *Diabetic neuropathies: A statement by the American Diabetes Association*. Diabetes Care 2005; 28(4): 956–962.
2. Boulton AJM, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. *Diabetic somatic neuropathies*. Diabetes Care 2004; 27(6): 1458–1486.
3. Greene DA, Stevens MJ, Feldman EL. *Diabetic neuropathy: scope of the syndrome*. Am. J. Med. 1999; 107(2B): 2S–8S.
4. Vinik AI. *Diabetic neuropathy: pathogenesis and therapy*. Am. J. Med. 1999; 107(2B): 17S–26S.
5. Brownlee M. *Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications*. Nature 2001; 414(6865): 813–820.
6. Ceriello A. *New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a “causal” antioxidant therapy*. Diabetes Care 2003; 26(5): 1589–1596.
7. Brownlee M. *The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism*. Diabetes 2005; 54(6): 1615–1625.
8. Ceriello A. *The emerging challenge in diabetes: the “metabolic memory”*. Vascul. Pharmacol. 2012; 57(5–6): 133–138.
9. Dziemidok P, Szcześniak G, Kostrzewa-Zabłocka E, Paprzycki P, Korzon-Burakowska A. *Current glycemic control has no impact on the advancement of diabetic neuropathy*. Ann. Agric. Environ. Med. 2012; 19(4): 742–745.
10. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM. i wsp. *The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study*. Neurology 1993; 43(4): 817–824.
11. Pirart J. *[Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973 (3rd and last part) (author’s transl)]*. Diabete Metab. 1977; 3(2): 97–107.
12. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. Lancet 1998; 352(9131): 837–853.
13. Abbott CA, Malik RA, van Ross ER, Kulkarni J, Boulton AJ. *Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K.* Diabetes Care 2011; 34(10): 2220–2224.
14. Sorkin DH, Ngo-Metzger Q, Billimek J, August KJ, Greenfield S, Kaplan SH. *Underdiagnosed and undertreated depression among racially/ethnically diverse patients with type 2 diabetes*. Diabetes Care 2011; 34(3): 598–600.
15. Anderson RJ, Freedland K, Clouse R, Lustman PJ. *The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a metaanalysis*. Diabetes Care 2001; 24(6): 1069–1078.
16. Musselman DL, Betan E, Larsen H, Phillips LS. *Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: Epidemiology, biology, and treatment*. Biol. Psychiatry 2003; 54(3): 317–329.

17. Rustad JK, Musselman DL, Nemeroff CB. *The relationship of depression and diabetes: Pathophysiological and treatment implications*. Psychoneuroendocrinology 2011; 36(9): 1276–1286.
18. Golden SH, Lazo M, Carnethon M, Bertoni AG, Schreiner PJ, Diez Roux AV. i wsp. *Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes*. JAMA 2008; 299(23): 2751–2759.
19. Pan A, Lucas M, Sun Q, van Dam RM, Franco OH, Manson JAE. i wsp. *Bidirectional association between depression and type 2 diabetes mellitus in women*. Arch. Intern. Med. 2010; 170(21): 1884–1891.
20. Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE. *Depression and diabetes. Impact of depressive symptoms on adherence, function, and costs*. Arch. Intern. Med. 2000; 160(21): 3278–3285.
21. Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE, de Groot M, Carney RM, Clouse RE. *Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature*. Diabetes Care 2000; 23(7): 934–942.
22. Berge LI, Riise T, Fasmer OB, Lund A, Oedegaard KJ, Hundal O. *Risk of depression in diabetes is highest for young person using oral anti-diabetic agents*. Diabet. Med. 2012; 29(4): 509–514.
23. Stanković Z, Jašović-Gašić M, Zamaklar M. *Psycho-social and clinical variables associated with depression in patients with type 2 diabetes*. Psychiatr. Danub. 2011; 23(1): 34–44.
24. Goldney R, Philips PJ, Fisher LJ, Wilson DH. *Diabetes, depression, and quality of life: a population study*. Diabetes Care 2004; 27(5): 1066–1070.
25. de Groot M, Anderson R, Freedland KE, Clouse RE, Lustman P. *Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis*. Psychosom. Med. 2001; 63(4): 619–630.
26. Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H, Ishibashi H. *Depressive symptoms and occurrence of type 2 diabetes among Japanese men*. Diabetes Care 1999; 22(7): 1071–1076.
27. Carnethon MR, Kinder LS, Fair JM, Stafford RS, Fortmann SP. *Symptoms of depression as a risk factor for incident diabetes: findings from the National Health and Nutrition Examination Epidemiologic Follow-up Study, 1971–1992*. Am. J. Epidemiol. 2003; 158(5): 416–423.
28. Vimalananda VG, Palmer JR, Gerlovin H, Wise LA, Rosenzweig JL, Rosenberg L. i wsp. *Depressive symptoms, antidepressant use, and the incidence of diabetes in the Black Women's Health Study*. Diabetes Care 2014; 37(8): 2211–2217.
29. Bhattacharjee S, Bhattacharya R, Kelley GA, Sambamoorthi U. *Antidepressant use and new-onset diabetes: a systematic review and meta-analysis*. Diabetes Metab. Res. Rev. 2013; 29(4): 273–284.
30. Yoon JM, Cho EG, Lee HK, Park SM. *Antidepressant use and diabetes mellitus risk: A meta-analysis*. Korean J. Fam. Med. 2013; 34: 228–240.
31. Katon W, Von Korff M, Ciechanowski P, Russo J, Lin E, Simon G. i wsp. *Behavioral and clinical factors associated with depression among individuals with diabetes*. Diabetes Care 2004; 27(4): 914–920.
32. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, Sindrup SH, Perkins BA, Baconja M. i wsp. *Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management*. Diabetes Metab. Res. Rev. 2011; 27(7): 629–638.
33. Vileikyte L, Leventhal H, Gonzalez JS, Peyrot M, Rubin RR, Ulbrecht JS. i wsp. *Diabetic peripheral neuropathy and depressive symptoms. The association revisited*. Diabetes Care 2005; 28(10): 2378–2383.
34. Vileikyte L, Gonzalez JS. *Recognition and management of psychosocial issues in diabetic neuropathy*. Handb. Clin. Neurol. 2014; 126: 195–209.
35. Veglio M, Sivieri R. *Prevalence of neuropathy in IDDM patients in Piemonte, Italy*. Diabetes Care 1993; 16(2): 456–461.

36. Brannagan TH. *Acquired neuropathies*. W: Rowland LP, Pedley TA. red. *Merritt's neurology*. 12<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. s. 832–833.
37. Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. *The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 2006; 29(7): 1518–1522.
38. Tamer A, Yildiz S, Yildiz N, Kanat M, Gunduz H, Tahtaci M. i wsp. *The prevalence of neuropathy and relationship with risk factors in diabetic patients: a single-center experience*. *Med. Princ. Pract.* 2006; 15(3): 190–194.
39. Dziechciaż M, Balicka-Adamik L, Filip R. *The problem of pain in old age*. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2013; Special Issue 1: 35–38.
40. Oztürk ZA, Yesil Y, Kuyumcu ME, Savas E, Uygun O, Sayiner ZA. i wsp. *Association of depression and sleep quality with complication of type 2 diabetes in geriatric patients*. *Aging Clin Exp Res*; Nov 2014 (E-pub ahead of print; DOI: 10.1007/s40520-014-0293-0).
41. Gore M, Brandenburg NA, Dukes E, Hoffman DL, Tai KS, Stacey B. *Pain severity in diabetic peripheral neuropathy is associated with patient functioning, symptom levels of anxiety and depression, and sleep*. *J. Pain Symptom Manage.* 2005; 30(4): 374–385.
42. van Dooren FE, Nefs G, Schram MT, Verhey FR, Denollet J, Pouwer F. *Depression and risk of mortality in people with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis*. *PLoS One* 2013; 8(3): e57058.
43. Ismail K, Winkley K, Stahl D, Chalder T, Edmonds M. *A cohort study of people with diabetes and their first foot ulcer. The role of depression on mortality*. *Diabetes Care* 2007; 30(6): 1473–1479.
44. Kloos C, Hagen F, Lindloh C, Braun A, Leppert K, Müller N. i wsp. *Cognitive function is not associated with recurrent foot ulcers in patients with diabetes and neuropathy*. *Diabetes Care* 2009; 32(5): 894–896.
45. Vileikyte L, Peyrot M, Gonzalez JS, Rubin RR, Garrow AP, Stickings D. i wsp. *Predictors of depressive symptoms in persons with diabetic peripheral neuropathy: a longitudinal study*. *Diabetologia* 2009; 52(7): 1265–1273.
46. Gonzalez JS, Vileikyte L, Ulbrecht JS, Rubin RR, Garrow AP, Delgado C. i wsp. *Depression predicts first but not recurrent diabetic foot ulcers*. *Diabetologia* 2010; 53(10): 2241–2248.
47. Vedhara K, Miles JNV, Wetherell MA, Dawe K, Searle A, Tallon D. i wsp. *Coping style and depression influence the healing of diabetic foot ulcers: observational and mechanistic evidence*. *Diabetologia* 2010; 53(8): 1590–1598.
48. Kalka D. *Poczucie jakości życia a objawy depresji i sposoby radzenia sobie ze stresem u osób z cukrzycą typu 2 – doniesienie wstępne*. *Psychiatr. Pol.* 2014; 48(5): 931–940.
49. Dziemidok P, Makara-Studzińska M, Jarosz MJ. *Diabetes and depression: a combination of civilization and life-style diseases is more than simple problem adding – literature review*. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2011; 18(2): 318–322.
50. Van Acker K, Bouhassira D, De Bacquer D, Weiss S, Matthys K, Raemen H. i wsp. *Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics*. *Diabetes Metab.* 2009; 35(3): 206–213.

Adres: Piotr Dziemidok  
Oddział Diabetologii  
Instytut Medycyny Wsi  
20-090 Lublin, ul. Jaczewskiego 2